



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO SEXTO ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

VERA LÚCIA GUERRA RODRIGUES

***AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE
RISCO INFLAMATÓRIO EM MULHERES JOVENS COM
SÍNDROMA DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE REPRODUÇÃO HUMANA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS

DRA. DANIELA MACHADO DA SILVA COUTO

MARÇO/2010

RESUMO

Introdução: A Síndrome dos ovários poliquísticos (SOPQ) é uma patologia endócrina muito comum em mulheres jovens, constituindo não só um problema reprodutivo, mas antes uma patologia complexa e multifacetada. A avaliação de marcadores bioquímicos poderá ser útil para avaliar o risco inflamatório deste grupo de mulheres, com vista a uma compreensão global do risco cardiovascular a que estão sujeitas.

Objectivos: Com este estudo pretende-se avaliar a presença de marcadores bioquímicos de risco inflamatório numa população de mulheres jovens com SOPQ, comparando-a com mulheres sem a doença, no decurso da realização de técnicas de Procriação Medicamente Assistida. Pretende-se, assim, verificar se existe ou não uma variação do risco inflamatório no decurso da estimulação ovárica em mulheres jovens portadoras de SOPQ e avaliar o consequente impacto de eventuais alterações bioquímicas detectadas.

Metodologia: Numa amostra constituída por 19 mulheres com SOPQ e 88 mulheres sem a doença, seguidas em Consulta de Esterilidade do Serviço de Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra e submetidas a estimulação ovárica com gonadotrofinas, procedeu-se à pesquisa de marcadores inflamatórios, nomeadamente, Proteína C-reactiva, fibrinogénio, contagem leucocitária, D-dímeros e plaquetas. A análise estatística foi feita com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0)*.

Resultados: Não se verificou a existência de diferença estatisticamente significativa entre a idade média dos dois grupos de mulheres; o índice de massa corporal médio das mulheres

com SOPQ ($27,1 \text{ kg/m}^2$) é significativamente superior ao do grupo controlo ($24,2 \text{ kg/m}^2$); o mesmo se constatando relativamente à razão LH/FSH [$1,50 (0,80 - 3,29)$] e [$1,00 (0,72 - 1,60)$] respectivamente. A SOPQ não tem influência directa nos valores observados para a PCR, no entanto, ao longo da estimulação ovárica os níveis de PCR aumentam nos dois grupos, sendo este aumento mais acentuado no grupo de mulheres com SOPQ. A SOPQ tem influência directa nos valores observados para o fibrinogénio, sendo que os valores deste parâmetro são mais elevados nas mulheres com SOPQ em qualquer dia do protocolo de estimulação ovárica. A contagem leucocitária aumenta ao longo da estimulação ovárica, sendo esta tendência igual nos dois grupos; as diferenças observadas para a contagem leucocitária nos diferentes dias de colheita são estatisticamente significativas. Os valores de D-dímeros não variam significativamente no decurso do protocolo e entre os dois grupos avaliados. A contagem de plaquetas diminui ao longo do tempo de estimulação ovárica; no entanto, para as mulheres com SOPQ a diminuição é mais acentuada, embora apresentem valores mais elevados que o grupo controlo nos dois primeiros momentos de avaliação.

Conclusão: O risco inflamatório de mulheres com SOPQ, está longe de ser uma discussão terminada, pelo que se torna interessante avaliar esta situação aquando da realização de protocolos que, hipoteticamente, possam ainda exacerbar mais este risco, como é o caso da estimulação ovárica com gonadotrofinas. Comparando os dois grupos de mulheres (com e sem SOPQ) conclui-se que as diferenças encontradas nos vários marcadores inflamatórios são inespecíficas uma vez que, para a maioria dos marcadores, a evolução nos dois grupos é sobreponível.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários poliquísticos, estimulação ovárica, marcadores inflamatórios.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder that affects predominantly young women and is considered more than a reproductive disorder, a complex and multifaceted disease. Biochemical markers could be useful to analyze the inflammatory risk in this group of women, and allow further insight as well as a global comprehension of the cardiovascular risk to which they are exposed.

Purpose: The aim of this study is to analyze the presence of biochemical markers of inflammatory risk in a group of young women with PCOS in comparison to women without this disorder, during medically assisted reproductive techniques. In this way it is possible to examine whether there is a variation in the inflammatory risk during ovarian stimulation in young women with PCOS and therefore allow the analysis of the impact of possible biochemical modifications.

Methodology: This study was performed on a sample of 19 women with PCOS and 88 women without this disorder, that were being monitored in the infertility program at the Human Reproductive Unit of the Hospital of the University of Coimbra. This sample of women underwent ovarian stimulation with gonadotropins, and were studied in search of inflammatory markers, more specifically C reactive protein, fibrinogen, leukocyte count, D-dimers and platelets. Statistical analysis was done with the aid of the program “Statistical Package for the social sciences”.

Results: The results showed no significant statistical difference between the median ages of the two groups of women. The median for the body mass index of the women with PCOS

(27,1 kg/m²) is significantly higher to the control group (24,2 kg/m²) and the same occurred for the LH/FSH ratio, [1,50 (0,80 – 3,29)] and [1,00 (0,72 – 1,60)] respectively. The PCOS does not directly influence the observed values for the C reactive protein, however, during ovarian stimulation, these levels increased in both groups and this increase proved to be more significant in the group of women with PCOS. The variable referring to the presence of PCOS directly influences the observed values registered for the fibrinogen, thus the values of this parameter seem to be higher in the group of women with PCOS on each day of the protocol of ovarian stimulation. Leukocyte count increases with ovarian stimulation showing an equal tendency in both groups, but the differences in leukocyte count on the different days show statistical significance. The D-dimer results do not vary significantly during the protocol and between the two groups. The platelet count decreases with ovarian stimulation time, however for the women with PCOS, there is a greater decline, although they present with higher values in the first two moments of analysis.

Conclusion: The inflammatory risk for women with PCOS is a topic thoroughly discussed in the literature, but it is far from a concluding debate which makes it interesting to analyze this situation during the protocols that hypothetically could exacerbate the risk, as is the case of ovarian stimulation with gonadotropins. The comparison of the two groups of women, leads to the conclusion that the differences found in the various inflammatory markers are unspecific since for the majority, the progression in both groups were similar

Key words: Polycystic Ovarian Syndrome; ovarian stimulation, inflammatory markers.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos ovários poliquísticos (SOPQ) é uma patologia que afecta entre 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo considerada a patologia endócrina mais comum em mulheres pré-menopáusicas (1,2,3,4,5,6).

Esta síndrome foi inicialmente descrita como Síndrome de Stein-Leventhal em 1935, tendo desde então atraído cada vez mais atenção em face à sua heterogeneidade genética e às suas manifestações clínicas diversas (7).

A SOPQ pode ser considerada como uma patologia que cursa com excesso de androgénios com variados graus de alterações reprodutivas e metabólicas determinadas pela interação entre múltiplos factores genéticos e ambientais.

Os critérios de diagnóstico da SOPQ são altamente controversos e muito debatidos na literatura; os critérios de Roterdão (2003) que vieram substituir os critérios NIH (National Institute of Health) (1990), definem a SOPQ pela presença de duas das três características seguintes: oligo ou anovulação (ciclos menstruais menores que 21 ou maiores que 35 dias), sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo (8) (score de Ferriman-Gallwey superior a seis ou índice de androgénio livre maior ou igual a cinco) e ovários poliquísticos evidenciados ecograficamente (9,10) (pelo menos um ovário com doze ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovárico superior a 10 cm³), sendo necessária também a exclusão de outras patologias, nomeadamente hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de androgénios e Síndrome de Cushing. A AES (Androgen Excess Society) em 2006 publicou uma nova definição: presença de hiperandrogenismo (clínica ou bioquímica) e também oligo/anovulação ou morfologia ecográfica de ovários poliquísticos, tendo como critérios de exclusão a presença de outras situações: hiperplasia adrenal congénita, neoplasias secretoras de androgénios, uso ou abuso de drogas

anabólicas/androgénicas, Síndrome de Cushing, síndromas com insulino-resistência severa, disfunção tiroideia e hiperprolactinémia (11,3,6).

Pacientes com SOPQ tipicamente têm uma longa história de anovulação em associação com insulino-resistência e aumento dos níveis circulantes de androgénios. Assim sendo, inicialmente apresentam um quadro de hemorragias irregulares, acne, hirsutismo e esterilidade; a longo prazo, é importante avaliar o risco aumentado de desenvolver Diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Mulheres com SOPQ exibem um perfil de risco cardiovascular adverso, apresentando frequentemente insulino-resistência, adiposidade central, dislipidémias, hipertensão arterial, Proteína C-reactiva elevada (PCR), homocisteína elevada, calcificação das artérias coronárias e função endotelial alterada, o que evidencia um estado de inflamação crónica de baixo grau (12,13); ou seja, a SOPQ é uma situação comum, que pode potenciar o aumento de risco de doença cardíaca coronária prematura em mulheres de meia idade (14), estimando-se que mulheres com características clínicas de PCOS têm uma sobrevida livre de eventos cardiovasculares cinco anos menor que mulheres sem PCOS (12).

Durante muito tempo a SOPQ foi considerada como sendo unicamente uma endocrinopatia com repercussão reprodutiva; no entanto, actualmente é considerada uma doença metabólica com riscos a longo prazo para a saúde da mulher.

Pensa-se que a inflamação crónica desempenha um papel importante nos mecanismos fisiopatológicos da arteriosclerose e da doença cardiovascular, sendo que variados marcadores inflamatórios tais como PCR, fibrinogénio e contagem de leucócitos são frequentemente encontrados aumentados nas mulheres com SOPQ.

O objectivo do presente estudo é avaliar a presença de marcadores bioquímicos de risco inflamatório numa população de mulheres jovens com SOPQ, comparando-a com mulheres sem esta patologia; o doseamento dos referidos marcadores será efectuado em

mulheres submetidas a estimulação ovárica com gonadotrofinas, no contexto da realização de técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PAM) ao terceiro e oitavo dias do ciclo de estimulação e no dia da punção folicular (PF).

Pretende-se assim verificar se existe ou não uma variação do risco inflamatório no decurso da estimulação ovárica em mulheres jovens portadoras de SOPQ e avaliar o consequente impacto de eventuais alterações bioquímicas detectadas.

MATERIAL E MÉTODOS

No contexto de realização de técnicas de Procriação medicamente assistida, foram incluídas no presente estudo 107 mulheres, seguidas na Consulta de Esterilidade do Serviço de Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra, submetidas a estimulação ovárica com gonadotrofinas, entre 23 de Abril de 2008 e 28 de Novembro de 2008.

Consideraram-se casos de Síndrome dos ovários poliquísticos todas as mulheres que cumpriram os critérios do Consenso de Roterdão de 2003 (*2003 Rotterdam European Society for Human Reproduction and Embryology / American Society of Reproductive Medicine*): dois dos três critérios seguintes: 1) oligomenorreia ou anovulação; 2) sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo; 3) sinais ecográficos de ovários poliquísticos (pelo menos um ovário com doze ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovárico superior a 10 cm³); foram excluídas as pacientes que apresentavam outras patologias, nomeadamente Síndrome de Cushing, deficiência não clássica de 21-hidroxilase, hiperprolactinémia, patologia tiroideia e tumores secretores de androgénios.

Das 107 mulheres incluídas no estudo, 19 enquadraram-se nos critérios descritos anteriormente, tendo sido consideradas como casos de SOPQ; as restantes 88 mulheres foram consideradas como casos controlo.

Em termos antropométricos, foi avaliado o Índice de massa corporal (IMC) de todas as participantes, com recurso à fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$, após ter sido previamente determinada a estatura e o peso de todas as participantes no primeiro dia do estudo.

Todas as colheitas sanguíneas foram obtidas ao 3º dia, 8º/9º dias após o início do protocolo de estimulação ovárica com gonadotrofinas e no dia de realização da PF. As colheitas foram feitas em jejum entre as 8 horas e as 9 horas, para evitar os efeitos do ritmo circadiano no sistema hemostático. As amostras sanguíneas foram colhidas a partir de uma veia de largo calibre do antebraço, sem interrupção do fluxo venoso.

Todas as amostras sanguíneas foram avaliadas para os seguintes parâmetros: plaquetas ($150-400 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), fibrinogénio ($2,0 - 5,0 \text{ g/L}$), D-dímeros ($0,00 - 0,60\mu\text{g/mL}$), Proteína C-reactiva ($< 0,50 \text{ mg/dL}$) e leucócitos ($4,0-11,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$); no primeiro dia do estudo foram também determinados os valores de LH e FSH; esta avaliação foi efectuada no Serviço de Patologia Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 13.0)*; foi realizada uma caracterização global da amostra de cento e sete mulheres. Para as variáveis qualitativas, com duas ou mais categorias, foram determinadas frequências absolutas e frequências relativas. A média amostral, o desvio padrão, os quartis, valores mínimos e máximos foram utilizados para caracterizar a idade, o índice de massa corporal e a razão LH/FSH. Na comparação entre as mulheres com e sem síndrome dos ovários poliquísticos relativamente à idade e índice de massa corporal recorreu-se ao Teste t para comparação de médias de dois grupos independentes. A comparação da razão LH/FSH foi feita pelo Teste *Mann-Whitney* para comparação das distribuições de dois grupos independentes. A comparação entre os três dias de observação dos parâmetros estudados (plaquetas, fibrinogénio, D-dímeros, PRC e leucócitos) foi feita utilizando um modelo linear generalizado para observações repetidas com soma dos quadrados tipo IV;

como interessa saber o efeito da presença da síndrome dos ovários poliquísticos nos valores dos cinco parâmetros nos três momentos de observação, construiu-se um modelo multivariado onde entrou este factor.

Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A população estudada incluiu 107 mulheres (100%), das quais 19 (17,8%) foram consideradas como casos de SOPQ e 85 (82,8%) foram consideradas como casos controlo.

Relativamente à idade, considerando as 107 participantes do estudo, verifica-se que a média corresponde a 34 anos, tal como a mediana, o desvio padrão são 3 anos e os valores mínimo e máximo são, respectivamente, 26 e 39 anos.

Comparando os dois grupos de mulheres relativamente ao parâmetro idade (tabela I), conclui-se que as médias são iguais, uma vez que o valor de p é superior a 0,050 ($p = 0,092$).

Tabela I – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “idade” para cada um dos grupos considerados no estudo.

| | Casos controlo | Com SOPQ |
|---------------|----------------|----------|
| Nº de Doentes | N=88 | N=19 |
| Média | 34 | 33 |
| Desvio Padrão | 3 | 4 |
| P25 | 31 | 29 |
| Mediana | 35 | 33 |
| P75 | 37 | 35 |
| Mínimo | 26 | 26 |
| Máximo | 39 | 38 |

O índice de massa corporal (IMC) foi avaliado em 98 mulheres (91,6% do total de participantes), podendo os resultados ser observados na tabela II.

Tabela II – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “IMC” para cada um dos grupos considerados no estudo.

| | Casos controlo | Com SOPQ | Total |
|---------------|----------------|----------|-------|
| Nº de Doentes | N=80 | N=18 | N= 98 |
| Média | 23,5 | 27,1 | 24,2 |
| Desvio Padrão | 3,3 | 5,4 | 4,0 |
| P25 | 21,5 | 22,9 | 21,7 |
| Mediana | 23,1 | 24,9 | 23,3 |
| P75 | 25,4 | 31,5 | 26,0 |
| Mínimo | 16,6 | 19,9 | 16,6 |
| Máximo | 33,0 | 38,0 | 38 |

Para testar a igualdade das médias dos valores de IMC nos dois grupos, aplicou-se o teste t de Student, obtendo-se um p inferior a 0,050 ($p = 0,013$), pelo que a média do IMC nas mulheres com SOPQ ($27,1 \text{ kg/m}^2$) é superior à média do IMC dos casos controlo ($24,2 \text{ kg/m}^2$), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

A razão LH/FSH foi avaliada em todas as participantes, estando os resultados expressos na tabela III.

Tabela III – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “LH/FSH” para cada um dos grupos considerados no estudo.

| | Casos controlo | Com SOPQ | Total |
|---------------|----------------|----------|-------|
| Nº de Doentes | N=88 | N=19 | N=37 |
| Média | 1,37 | 2,10 | 1,50 |
| Desvio Padrão | 1,13 | 1,48 | 1,23 |
| P25 | 0,72 | 0,80 | 0,80 |
| Mediana | 1,00 | 1,50 | 1,05 |
| P75 | 1,60 | 3,20 | 1,80 |
| Mínimo | 0,29 | 0,70 | 0,29 |
| Máximo | 5,60 | 6,57 | 6,57 |

Na avaliação da igualdade da distribuição dos valores nos dois grupos encontrou-se um valor de p inferior a 0,05 ($p = 0,014$). Ao observarmos a mediana e o intervalo interquartil nos dois grupos verifica-se que as mulheres com SOPQ apresentam valores mais elevados da

razão LH/FSH do que as mulheres sem a doença: 1,50 (0,80 – 3,20) e 1,00 (0,72 – 1,60) respectivamente.

Seguidamente passamos a analisar os cinco parâmetros laboratoriais (PCR, fibrinogénio, contagem leucocitária, D-dímeros e plaquetas) em cada um dos grupos estudados e nos três dias de recolha das amostras sanguíneas (3º dia e 8º/9º dia após o início da estimulação ovárica com gonadotrofinas e no dia da punção folicular).

PCR

A caracterização dos dados obtidos para este parâmetro está representada na tabela IV, sendo “N” o número de amostras colhidas em todos os dias de avaliação.

Tabela IV – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “PCR” em todos os dias de observação nos dois grupos de mulheres considerados.

| | Casos controlo | Com PCOS |
|---------------|----------------|----------|
| Nº de Doentes | N=249 | N=54 |
| Média | 0,28 | 0,44 |
| Desvio Padrão | 0,39 | 0,89 |
| P25 | 0,07 | 0,07 |
| Mediana | 0,15 | 0,22 |
| P75 | 0,35 | 0,42 |
| Mínimo | 0,01 | 0,01 |
| Máximo | 3,08 | 6,12 |

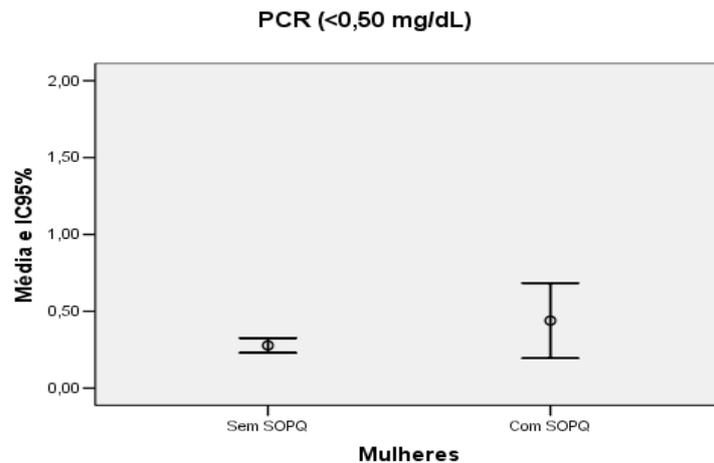


Figura 1 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela IV.

Verifica-se que não existe uma diferença significativa nos valores observados nos dois grupos de mulheres; o intervalo de confiança dos valores de PCR das mulheres sem SOPQ parece estar completamente contido no das mulheres com SOPQ.

Para cada dia de observação a tabela V mostra a distribuição dos valores de PCR (em que “N” corresponde ao número de mulheres dos dois grupos que realizaram as três colheitas).

Tabela V – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “PCR” em cada dia de observação, independentemente do grupo de mulheres considerado.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=101 | N=101 | N=101 |
| Média | 0,28 | 0,17 | 0,48 |
| Desvio Padrão | 0,35 | 0,17 | 0,78 |
| P25 | 0,07 | 0,04 | 0,11 |
| Mediana | 0,17 | 0,11 | 0,24 |
| P75 | 0,34 | 0,22 | 0,54 |
| Mínimo | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Máximo | 2,13 | 0,91 | 6,12 |

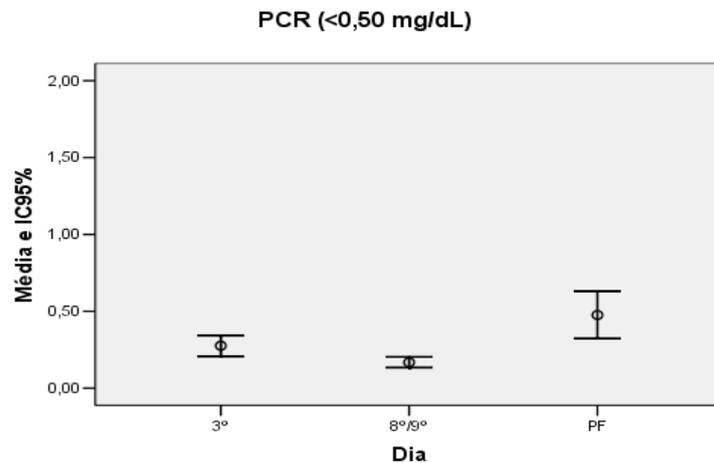


Figura 2 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela V.

Os valores de PCR diminuem entre as duas colheitas iniciais, verificando-se de seguida um aumento no dia da punção folicular; o valor de PCR aqui observado parece ser maior do que no instante inicial.

As tabelas seguintes mostram os resultados obtidos na avaliação dos valores de PCR nos dois grupos de mulheres e nos três dias de colheitas, sendo “N” o número total de doentes de cada grupo estudado que tem os resultados das três avaliações.

Tabela VI – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “PCR” em cada dia de observação no grupo controlo.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=83 | N=83 | N=83 |
| Média | 0,27 | 0,16 | 0,40 |
| Desvio Padrão | 0,36 | 0,17 | 0,51 |
| P25 | 0,07 | 0,04 | 0,11 |
| Mediana | 0,16 | 0,11 | 0,22 |
| P75 | 0,32 | 0,22 | 0,54 |
| Mínimo | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Máximo | 2,13 | 0,91 | 3,08 |

Tabela VII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “PCR” em cada dia de observação no grupo de mulheres com SOPQ.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=18 | N=18 | N=18 |
| Média | 0,29 | 0,20 | 0,82 |
| Desvio Padrão | 0,28 | 0,18 | 1,46 |
| P25 | 0,08 | 0,04 | 0,09 |
| Mediana | 0,24 | 0,19 | 0,31 |
| P75 | 0,37 | 0,35 | 0,72 |
| Mínimo | 0,01 | 0,02 | 0,03 |
| Máximo | 1,16 | 0,63 | 6,12 |

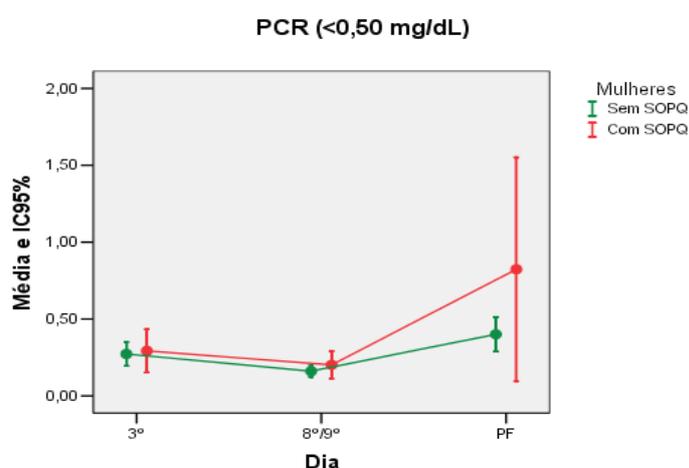


Figura 3 – Comparação gráfica dos resultados expressos nas tabelas VI e VII.

Os valores de PCR no decurso da estimulação ovárica diminuem muito ligeiramente entre os dois primeiros momentos de avaliação e além disso os valores nos dois grupos de mulheres são sobreponíveis; verifica-se um aumento moderado dos valores de PCR entre o 8º/9º dia e o dia da punção folicular, sendo este aumento mais acentuado entre as mulheres com SOPQ.

Pela análise da variância verifica-se que a variável referente à presença de SOPQ não tem influência directa nos valores observados para a PCR ($p = 0,064$).

O efeito do dia de colheita no valor de PCR é significativo, sendo os valores dos três dias diferentes ($p < 0,001$).

A interacção entre o dia e o grupo de mulheres considerado não é significativa ($p = 0,125$), ou seja, os valores de PCR diminuem muito ligeiramente entre os dois primeiros momentos de avaliação, verificando-se um aumento moderado entre o 8º/9º dia e o dia da punção folicular; o comportamento dos níveis de PCR é igual nos dois grupos avaliados.

Fibrinogénio

A tabela VIII mostra a caracterização dos dados obtidos em relação a este parâmetro, sendo “N” o número total de amostras colhidas nos três dias de estudo em cada grupo de mulheres.

VIII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “fibrinogénio” em todos os dias de observação nos dois grupos de mulheres considerados.

| | Casos controlo | Com PCOS |
|---------------|----------------|----------|
| Nº de Doentes | N=168 | N=42 |
| Média | 3,45 | 3,70 |
| Desvio Padrão | 0,48 | 0,66 |
| P25 | 3,20 | 3,20 |
| Mediana | 3,40 | 3,60 |
| P75 | 3,80 | 4,03 |
| Mínimo | 0,90 | 2,80 |
| Máximo | 4,60 | 5,80 |

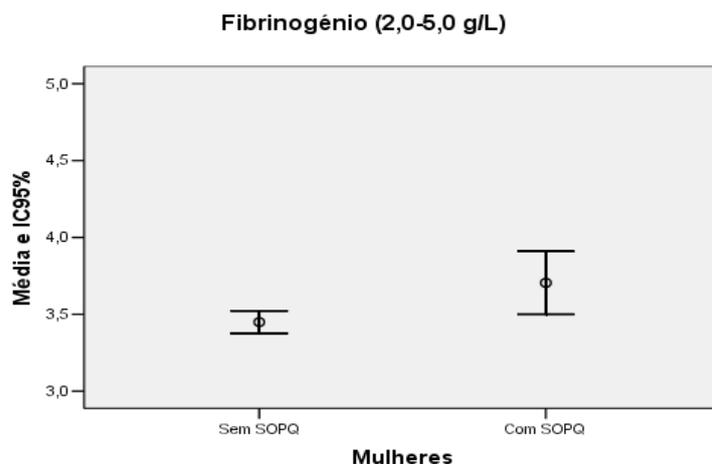


Figura 4 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela VIII.

Ao analisar a figura 4 verifica-se a existência de uma ligeira diferença entre os valores observados nos dois grupos de mulheres; os valores de fibrinogénio nas mulheres controlo são mais baixos do que nas mulheres com SOPQ, encontrando-se tanto a média como o intervalo de confiança dentro dos valores de normalidade (2,0 – 5,0 g/L).

Para cada dia de observação, a distribuição dos valores é a seguinte (sendo “N” o número de mulheres dos dois grupos que realizaram as três colheitas previstas no protocolo do estudo):

Tabela IX – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “fibrinogénio” em cada dia de observação, independentemente do grupo de mulheres considerado.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=70 | N=70 | N=70 |
| Média | 3,45 | 3,36 | 3,70 |
| Desvio Padrão | 0,46 | 0,41 | 0,64 |
| P25 | 3,18 | 3,00 | 3,40 |
| Mediana | 3,40 | 3,40 | 3,65 |
| P75 | 3,70 | 3,60 | 4,03 |
| Mínimo | 2,40 | 2,40 | 0,90 |
| Máximo | 4,60 | 4,30 | 5,80 |

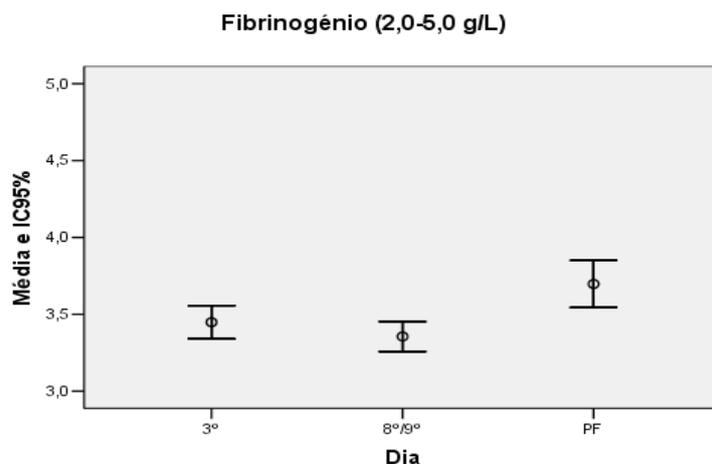


Figura 5 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela IX.

Parece haver diferença entre os valores observados nos três dias de recolha das amostras sanguíneas; os valores de fibrinogénio diminuem do 3º para o 8º/9º dia, acontecendo uma subida bastante acentuada entre o 8º/9º dia e o dia da punção folicular, sendo que os valores deste dia são mais elevados do que os observados no 3º dia.

As tabelas X e XI agrupam os valores de fibrinogénio nos dois grupos de mulheres, nos três dias de estudo, sendo “N” o número total de doentes de cada grupo que tem os resultados das três avaliações.

Tabela X – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “fibrinogénio” em cada dia de observação no grupo controle.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=56 | N=56 | N=56 |
| Média | 3,43 | 3,33 | 3,58 |
| Desvio Padrão | 0,45 | 0,39 | 0,56 |
| P25 | 3,13 | 3,00 | 3,40 |
| Mediana | 3,40 | 3,40 | 3,60 |
| P75 | 3,70 | 3,60 | 3,98 |
| Mínimo | 2,40 | 2,40 | 0,90 |
| Máximo | 4,60 | 4,30 | 4,40 |

Tabela XI – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “fibrinogénio” em cada dia de observação no grupo de mulheres com SOPQ.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=14 | N=14 | N=14 |
| Média | 3,51 | 3,44 | 4,16 |
| Desvio Padrão | 0,47 | 0,47 | 0,77 |
| P25 | 3,15 | 3,00 | 3,48 |
| Mediana | 3,50 | 3,40 | 4,10 |
| P75 | 3,78 | 3,85 | 4,58 |
| Mínimo | 2,80 | 2,80 | 3,10 |
| Máximo | 4,50 | 4,20 | 5,80 |

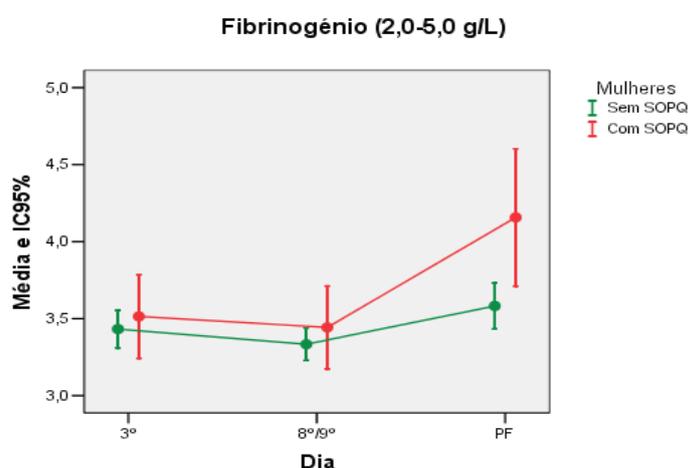


Figura 6 – Comparação gráfica dos resultados expressos nas tabelas X e XI.

O comportamento observado nos três instantes é idêntico ao descrito anteriormente; isto é, descida dos valores entre o 3º e o 8º/9º dias, voltando a subir entre o 8º/9º dia e o dia da punção folicular, sendo este último valor mais elevado do que o observado no 3º dia. No entanto, a subida que se verifica neste último intervalo tem amplitude diferente consoante as mulheres têm ou não SOPQ, tendo as mulheres com a doença um aumento mais acentuado.

Pela análise da variância é possível observar que a variável referente à presença de SOPQ tem influência directa nos valores observados para o fibrinogénio ($p = 0,037$); conclui-se também que os valores deste parâmetro são mais elevados nas mulheres com SOPQ, qualquer que seja o dia de observação.

As diferenças observadas nos diferentes dias de colheita das amostras são estatisticamente significativas ($p < 0,001$) e a interação entre o dia de colheita e o grupo de mulheres em causa é também significativa ($p = 0,007$). Existem diferenças entre os diferentes dias de observação e além disso, essas diferenças não são iguais nos dois grupos de mulheres.

Leucócitos

Na tabela XII podem visualizar-se os dados obtidos para o parâmetro “leucócitos”, sendo “N” o número de amostras colhidas em todos os dias de avaliação.

Tabela XII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “leucócitos” em todos os dias de observação nos dois grupos de mulheres considerados.

| | Casos controlo | Com PCOS |
|---------------|----------------|----------|
| Nº de Doentes | N=201 | N=42 |
| Média | 7,97 | 7,95 |
| Desvio Padrão | 2,16 | 2,02 |
| P25 | 6,50 | 6,53 |
| Mediana | 7,80 | 7,60 |
| P75 | 9,35 | 8,93 |
| Mínimo | 3,50 | 4,20 |
| Máximo | 17,00 | 13,20 |

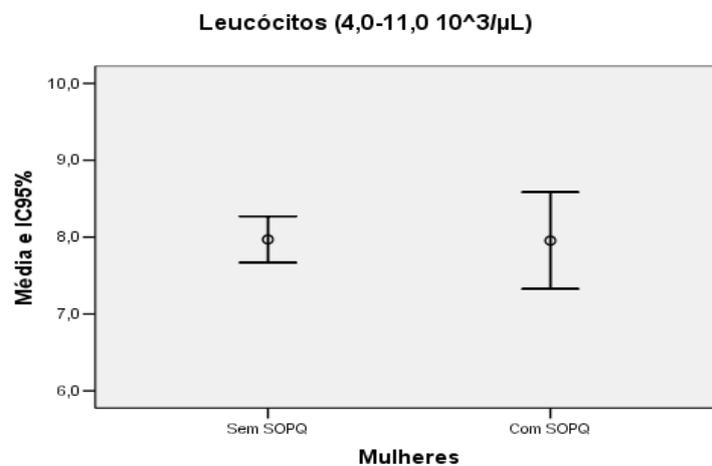


Figura 7 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XII.

Pela observação da figura 7 não parece haver diferença entre os valores observados nos dois grupos de mulheres; o intervalo de confiança das mulheres sem SOPQ está completamente contido no das mulheres com SOPQ.

Para cada dia de observação a distribuição dos valores está representada na tabela seguinte, em que “N” corresponde ao número de mulheres dos dois grupos que realizaram as três colheitas previstas no protocolo.

Tabela XIII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “ leucócitos” em cada dia de observação, independentemente do grupo de mulheres considerado.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=81 | N=81 | N=81 |
| Média | 6,86 | 8,25 | 8,79 |
| Desvio Padrão | 1,68 | 1,99 | 2,24 |
| P25 | 5,65 | 6,80 | 7,35 |
| Mediana | 6,80 | 8,10 | 8,60 |
| P75 | 7,95 | 9,35 | 9,75 |
| Mínimo | 4,00 | 4,40 | 3,50 |
| Máximo | 11,30 | 13,30 | 17,00 |

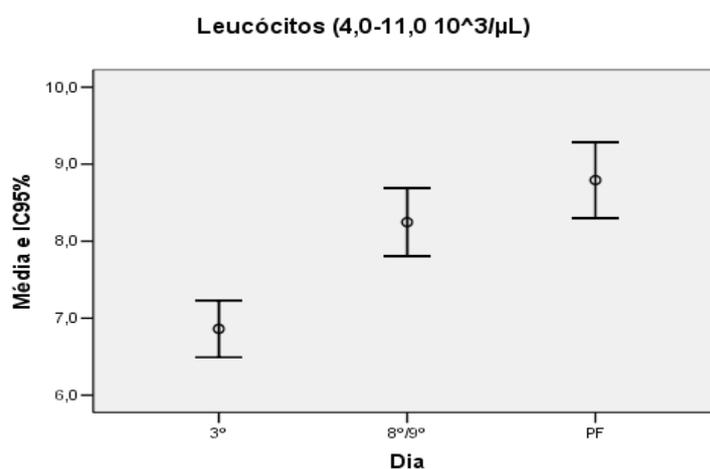


Figura 8 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XIII.

Ao analisar a tabela XIII e a figura 8, parece haver uma diferença marcada entre os valores observados em cada dia; os valores de leucócitos aumentam entre o 3º dia após o início do protocolo de estimulação ovárica e o dia da PF.

As tabelas XIV e XV agrupam os valores dos leucócitos nos dois grupos de mulheres nos três dias após o início do protocolo de estimulação ovárica em que foram realizadas colheitas, sendo “N” o número total de doentes de cada grupo que têm os resultados das três avaliações.

Tabela XIV – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “leucócitos” em cada dia de observação no grupo controle.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=67 | N=67 | N=67 |
| Média | 6,81 | 8,28 | 8,82 |
| Desvio Padrão | 1,65 | 2,02 | 2,28 |
| P25 | 5,50 | 6,80 | 7,40 |
| Mediana | 6,80 | 8,10 | 9,00 |
| P75 | 8,00 | 9,40 | 9,90 |
| Mínimo | 4,00 | 4,40 | 3,50 |
| Máximo | 11,30 | 13,30 | 17,00 |

Tabela XV – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “leucócitos” em cada dia de observação no grupo de mulheres com SOPQ

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=14 | N=14 | N=14 |
| Média | 7,11 | 8,09 | 8,66 |
| Desvio Padrão | 1,86 | 1,91 | 2,11 |
| P25 | 5,80 | 6,95 | 7,20 |
| Mediana | 6,75 | 7,60 | 8,20 |
| P75 | 8,13 | 9,05 | 9,13 |
| Mínimo | 4,20 | 5,10 | 6,10 |
| Máximo | 10,50 | 12,40 | 13,20 |

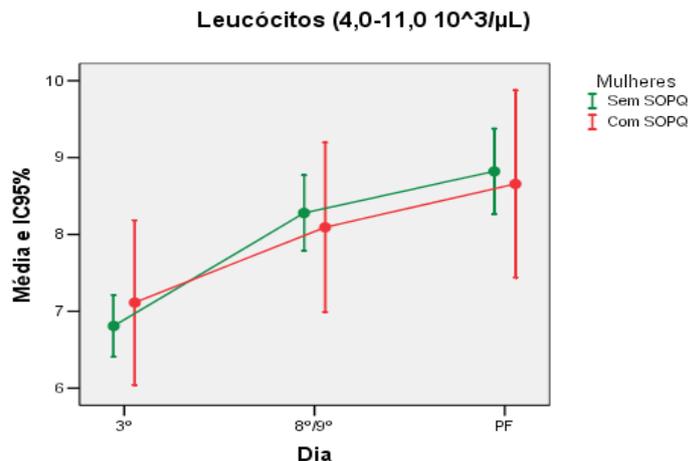


Figura 9 – Comparação gráfica dos resultados expressos nas tabelas XIV e XV.

Pela observação da contagem de leucócitos ao longo da estimulação ovárica verifica-se que esta tende a aumentar ao longo dos dias, sendo que a tendência crescente é semelhante nos dois grupos de mulheres.

Ao analisar a variância é possível verificar que a presença de SOPQ não tem influência directa nos valores observados para os leucócitos ($p = 0,977$); uma vez que qualquer que seja o instante de tempo observado, a contagem leucocitária nos dois grupos de mulheres é sobreponível.

As diferenças observadas para a contagem leucocitária nos diferentes dias de colheita das amostras são estatisticamente significativas ($p < 0,001$), no entanto, a interacção entre o dia de colheita e o grupo de mulheres não é significativa ($p = 0,507$).

D-dímeros

Em relação ao parâmetro “D-dímeros”, a caracterização dos valores observados nos dois grupos de mulheres encontra-se na tabela XII, em que “N” corresponde ao número de amostras colhidas em todos os dias de avaliação.

Tabela XVI – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “D-dímeros” em todos os dias de observação nos dois grupos de mulheres considerados.

| | Casos Controlo | Com PCOS |
|---------------|----------------|----------|
| Nº de Doentes | N=183 | N=48 |
| Média | 0,37 | 0,34 |
| Desvio Padrão | 0,64 | 0,32 |
| P25 | 0,17 | 0,18 |
| Mediana | 0,26 | 0,25 |
| P75 | 0,38 | 0,37 |
| Mínimo | 0,03 | 0,00 |
| Máximo | 6,20 | 1,88 |

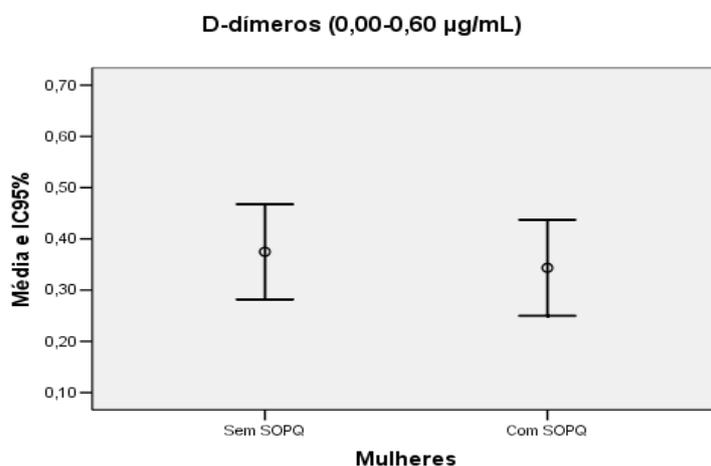


Figura 10 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XVI.

Não se encontra grande diferença entre os valores observados nos dois grupos de mulheres; o intervalo de confiança dos valores dos casos controlo inclui a média dos valores das mulheres com SOPQ.

Para cada dia de observação a distribuição é a seguinte (em que “N” corresponde ao número de mulheres dos dois grupos que realizaram as três colheitas previstas no protocolo do estudo):

Tabela XVII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “D-dímeros” em cada dia de observação, independentemente do grupo de mulheres considerado.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=77 | N=77 | N=77 |
| Média | 0,42 | 0,26 | 0,43 |
| Desvio Padrão | 0,70 | 0,22 | 0,69 |
| P25 | 0,22 | 0,14 | 0,19 |
| Mediana | 0,29 | 0,20 | 0,28 |
| P75 | 0,41 | 0,29 | 0,40 |
| Mínimo | 0,05 | 0,00 | 0,04 |
| Máximo | 6,20 | 1,29 | 5,55 |

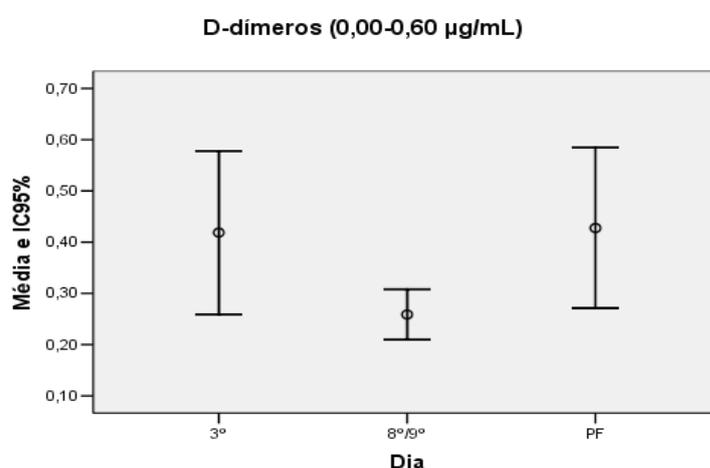


Figura 11 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XVII.

Parece haver uma diferença ligeira entre os valores de D-dímeros observados nos três dias em que se colheram amostras; os valores baixam no primeiro intervalo de tempo e voltam a subir no segundo; no entanto, a diferença observada não parece se significativa.

Seguidamente avaliamos os valores de D-dímeros nos dois grupos de mulheres e nos três dias de colheita de amostras, estando estes agrupados nas tabelas XVIII e XIX e sendo “N” o número total de doentes de cada grupo que tem os resultados das três avaliações.

Tabela XVIII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “D-dímeros” em cada dia de observação no grupo controlo.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=61 | N=61 | N=61 |
| Média | 0,44 | 0,25 | 0,43 |
| Desvio Padrão | 0,78 | 0,20 | 0,75 |
| P25 | 0,22 | 0,14 | 0,19 |
| Mediana | 0,29 | 0,20 | 0,29 |
| P75 | 0,42 | 0,29 | 0,40 |
| Mínimo | 0,10 | 0,03 | 0,04 |
| Máximo | 6,20 | 1,29 | 5,55 |

Tabela XIX – Distribuição dos dados relativos a parâmetro “D-dímeros” em cada dia de observação no grupo de mulheres com SOPQ.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=16 | N=16 | N=16 |
| Média | 0,35 | 0,28 | 0,40 |
| Desvio Padrão | 0,25 | 0,28 | 0,42 |
| P25 | 0,22 | 0,14 | 0,19 |
| Mediana | 0,32 | 0,21 | 0,28 |
| P75 | 0,40 | 0,31 | 0,41 |
| Mínimo | 0,05 | 0,00 | 0,12 |
| Máximo | 1,00 | 1,13 | 1,88 |

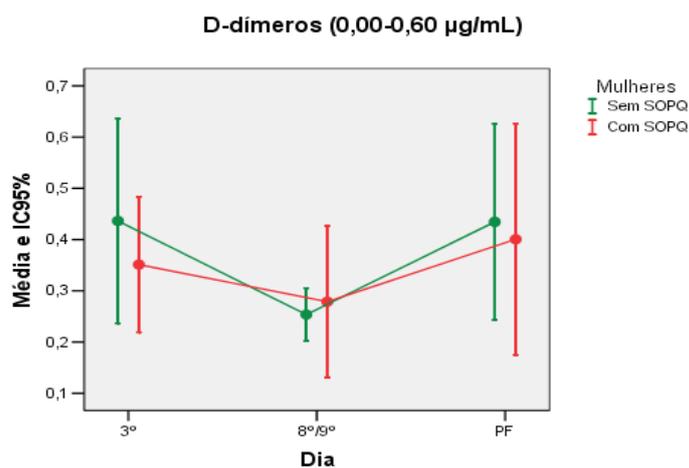


Figura 12 – Comparação gráfica dos resultados expressos nas tabelas XVIII e XIX.

O comportamento descrito anteriormente volta a aparecer na figura 12, quando se separam os dados dos dois grupos diferentes de mulheres, mas as oscilações não são muito

acentuadas, e além disso os dois grupos têm um comportamento muito semelhante. Os valores de D-dímeros são pouco alterados ao longo dos dias e essa tendência é igual nos dois grupos de mulheres.

Pela análise da variância, é possível verificar que a presença da SOPQ não tem influência directa nos valores observados para este parâmetro ($p = 0,798$).

As diferenças observadas nos diferentes dias de colheita não são estatisticamente significativas ($p = 0,057$). A interacção entre o dia de colheita e grupo de mulheres não é significativa ($p = 0,781$).

Os valores de D-dímeros não variam significativamente nos três momentos de observação e entre os dois grupos estudados.

Plaquetas

A caracterização dos dados obtidos para este parâmetro pode ser observada na tabela XX, em que “N” corresponde ao número de amostras colhidas em todos os dias de avaliação.

Tabela XX – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “plaquetas” em todos os dias de observação nos dois grupos de mulheres considerados.

| | Casos controlo | Com PCOS |
|----------------|----------------|----------|
| Nº de amostras | N=207 | N=48 |
| Média | 247 | 254 |
| Desvio Padrão | 56 | 73 |
| P25 | 212 | 208 |
| Mediana | 251 | 245 |
| P75 | 278 | 316 |
| Mínimo | 118 | 39 |
| Máximo | 556 | 416 |

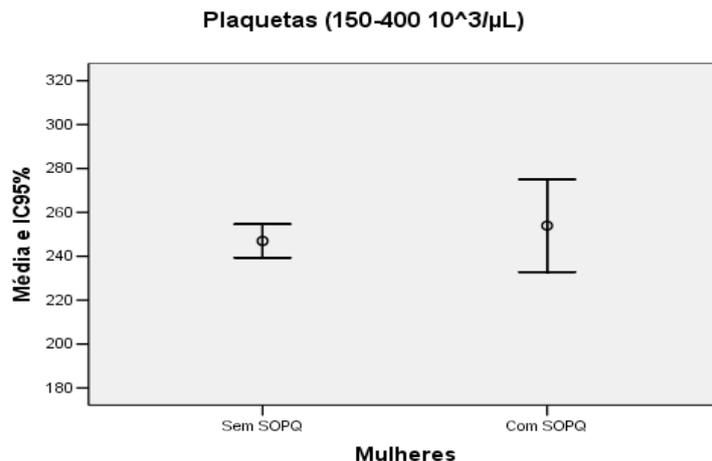


Figura 13 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XX.

Pela observação da figura 13, verifica-se que não parece haver grande diferença entre os valores encontrados nos dois grupos de mulheres (em todas as avaliações), uma vez que o intervalo de confiança calculado para o grupo dos casos controlo está completamente contido no do grupo das mulheres com SOPQ.

Para cada dia de observação a distribuição dos valores de plaquetas pode ser visualizada na tabela XXI, em que “N” corresponde ao número de mulheres dos dois grupos que realizaram as três colheitas previstas no protocolo do estudo.

Tabela XXI – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “plaquetas” em cada dia de observação, independentemente do grupo de mulheres considerado.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=85 | N=85 | N=85 |
| Média | 255 | 252 | 238 |
| Desvio Padrão | 63 | 56 | 58 |
| P25 | 217 | 217 | 201 |
| Mediana | 251 | 256 | 241 |
| P75 | 282 | 278 | 276 |
| Mínimo | 118 | 131 | 39 |
| Máximo | 556 | 424 | 403 |

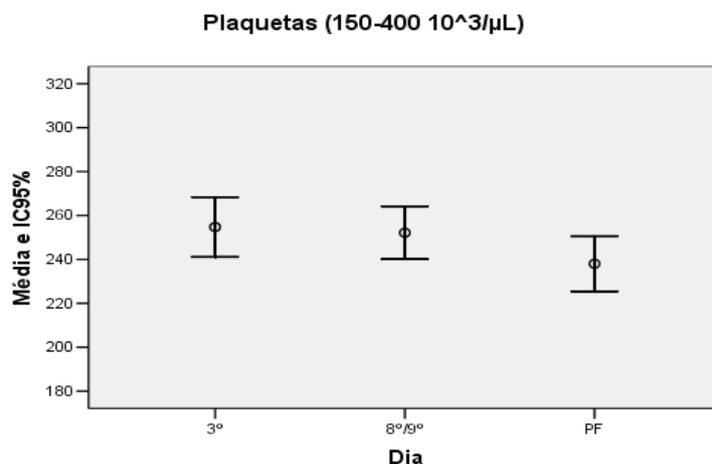


Figura 14 – Representação gráfica dos dados expressos na tabela XXI.

Pela observação da tabela XXI e da figura 14 parece haver uma ligeira diferença entre os valores obtidos nos três dias de colheita das amostras (independentemente de as mulheres terem ou não SOPQ); os valores das plaquetas mantêm-se entre o 3º e o 8º/9º dias, baixando quando se atinge o dia da punção folicular.

Seguidamente avaliamos os valores de plaquetas nos dois grupos de mulheres e nos três dias de colheita das amostras, estando os mesmos agrupados nas tabelas XXII e XXIII, em que “N” corresponde ao número total de doentes de cada grupo (com e sem SOPQ) que têm os resultados das três avaliações.

Tabela XXII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “plaquetas” em cada dia de observação no grupo controlo.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=69 | N=69 | N=69 |
| Média | 251 | 250 | 241 |
| Desvio Padrão | 62 | 52 | 54 |
| P25 | 214 | 220 | 204 |
| Mediana | 251 | 256 | 241 |
| P75 | 279 | 275 | 278 |
| Mínimo | 118 | 131 | 123 |
| Máximo | 556 | 424 | 403 |

Tabela XXIII – Distribuição dos dados relativos ao parâmetro “plaquetas” em cada dia de observação no grupo de mulheres com SOPQ.

| | Dia nº 3 | Dia nº 8/9 | Dia da PF |
|---------------|----------|------------|-----------|
| Nº de Doentes | N=16 | N=16 | N=16 |
| Média | 273 | 263 | 226 |
| Desvio Padrão | 67 | 72 | 74 |
| P25 | 228 | 208 | 184 |
| Mediana | 260 | 252 | 233 |
| P75 | 331 | 330 | 255 |
| Mínimo | 163 | 166 | 39 |
| Máximo | 401 | 416 | 344 |

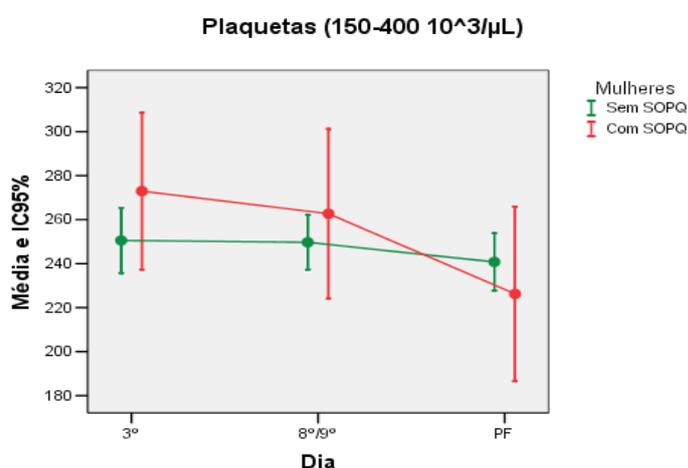


Figura 15 – Comparação gráfica dos resultados expressos nas tabelas XXII e XXIII.

Quando se observam os valores de plaquetas no decurso dos três dias de avaliação conclui-se que estes tendem a diminuir com o avançar do tempo de estimulação ovárica. No entanto, a tendência decrescente não é igual nos dois grupos de mulheres; os casos de SOPQ, embora apresentem valores mais elevados nos dois primeiros momentos quando comparados com os casos controlo, apresentam uma descida mais acentuada quando se chega ao dia da punção folicular.

Pela análise da variância verifica-se que a presença de SOPQ não tem influência nos valores observados para as plaquetas ($p = 0,639$); a variabilidade dos dados que é explicada pela presença de SOPQ é baixa.

As diferenças observadas nos diferentes dias de colheita das amostras são estatisticamente significativas ($p < 0,001$) e a interação entre o dia de colheita e o grupo de mulheres em causa é também significativa ($p = 0,029$). Existem diferenças entre os dias de observação e além disso essas diferenças não são iguais nos dois grupos de mulheres. Os valores de plaquetas diminuem durante o tempo de duração do protocolo de estimulação ovárica, no entanto, para as mulheres com SOPQ a diminuição é mais acentuada.

DISCUSSÃO

A SOPQ é uma das mais frequentes doenças endócrinas/ metabólicas; esta é uma situação complexa e heterogênea, sendo extremamente debatido se a SOPQ representa uma única patologia ou várias com um fenótipo comum (15).

Embora seja ainda equívoco, estudos recentes parecem demonstrar que as mulheres com SOPQ sem evidência de qualquer outra doença coronária poderão estar sujeitas a um maior risco cardiovascular, quando comparadas com mulheres sem SOPQ de idade e IMC semelhantes (2). A SOPQ e a obesidade contribuem para um estado pró-aterogénico mas, a gordura abdominal e o hiperandrogenismo poderão ainda exacerbar o risco de aterosclerose (16). Muitas mulheres com SOPQ têm um perfil lipídico adverso, intolerância à glucose, DM tipo 2 e HTA, podendo estas mulheres apresentar também doença aterosclerótica subclínica, como é sugerido pelas calcificações coronárias e pelo estreitamento da íntima/ média das carótidas (2).

Para a prevenção de doença aterosclerótica será útil encontrar marcadores de risco acrescido em mulheres jovens com SOPQ.

As mulheres com SOPQ poderão representar o maior grupo de mulheres jovens sujeito a um elevado risco para o possível desenvolvimento precoce de doença cardiovascular

(DCV), risco este com possibilidade de ser diagnosticado muitos anos antes do desenvolvimento clínico de sintomas de DCV (2).

Contrariamente à grande maioria dos estudos que afirmam que a prevalência de DCV entre mulheres com SOPQ é mais pequena do que a que seria de esperar baseada apenas nos factores de risco durante a idade fértil (17), *Guzick* (12) afirmou mesmo que mulheres com características clínicas de SOPQ têm uma sobrevida livre de eventos cardiovasculares 5 anos menor que mulheres sem SOPQ.

A obesidade é um dos chamados factores “tradicionalis” de risco cardiovascular (18); as mulheres com SOPQ apresentam, geralmente, alguns dos componentes da Síndrome Metabólica tais como, obesidade abdominal, insulino-resistência, dislipidémias e aterosclerose, sendo expectável que apresentem também um maior risco de doença cardíaca coronária (6). Os riscos metabólico e cardiovascular em mulheres com SOPQ parecem correlacionar-se significativamente com a obesidade abdominal (19).

Na maioria das séries, pelo menos 30% das mulheres com SOPQ são obesas, sendo que alguns autores referem uma prevalência de obesidade nesta população que chega aos 75%. Entre as mulheres com SOPQ, 50% a 60% apresentam uma distribuição andróide da gordura corporal, fenótipo esse que está frequentemente associado com níveis mais elevados de androgénios, diminuição da fertilidade e insulino-resistência (20).

São vários os efeitos da obesidade nas mulheres com SOPQ em termos reprodutivos: aumento da prevalência de alterações menstruais e hiperandrogenismo, diminuição da resposta às terapêuticas de indução da ovulação, maior incidência de abortos espontâneos e complicações tardias da gravidez, tais como a diabetes gestacional. Deve ser encorajada a perda de peso em mulheres com SOPQ antes do início de terapêuticas indutoras da ovulação (21).

Neste estudo verificou-se que a média do IMC é maior no grupo de mulheres com SOPQ do que no grupo controle ($27,1 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ vs $23,5 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$), sendo esta diferença estatisticamente significativa, resultados que estão de acordo com os encontrados nas séries consultadas.

Segundo *Srikanthan et al* (3), na SOPQ o hiperandrogenismo é dependente das gonadotrofinas; um aumento na frequência de descarga hipotalâmica de GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas) é encontrado nas mulheres com SOPQ; estes pulsos de GnRH determinam a síntese da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), sendo que os pulsos de LH são geralmente intensificados em frequência e amplitude. Níveis elevados de LH e da razão LH/ FSH > 3 são encontrados em 66% das pacientes. As mulheres com SOPQ respondem ao aumento de estimulação por parte da LH com o consequente aumento de produção de androgénios ováricos (3).

O hiperandrogenismo poderá ter a capacidade de promover o processo inflamatório que conduz à aterosclerose (16).

Segundo a *American Association of Clinical Endocrinologists* um aumento da razão LH/ FSH >2 é encontrado em 60 a 70% das mulheres com SOPQ, sendo mais frequente nas que têm IMC normal do que nas obesas (22).

Para Sowani et al (8), a avaliação de mulheres com SOPQ poderá incluir a determinação da razão LH/ FSH, sendo que uma razão LH/ FSH > 2 é sugestiva, mas não diagnóstica de SOPQ. Num estudo com 119 mulheres, menos de 50% das que tinham SOPQ apresentavam uma razão LH/ FSH > 2 , sendo este um parâmetro com baixa sensibilidade e especificidade; este autor concluiu também que as mulheres com hiperinsulinémia e obesidade tinham mais frequentemente a razão LH/ FSH < 2 .

Neste estudo conclui-se que a razão LH/ FSH é mais elevada nas mulheres com SOPQ dos que nas mulheres sem a doença ($2,10 \pm 1,48$ vs $1,37 \pm 1,13$ respectivamente), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

As proteínas de fase aguda tais como a proteína C-reativa (PCR) e o fibrinogénio poderão ser marcadores úteis de um processo aterosclerótico subclínico (23); estas proteínas são produzidas pelos hepatócitos face à estimulação efectuada por citocinas tais como a interleucina-6 (24).

O estudo “*Women’s Health Study*” mostrou que a PCR é um forte factor de risco independente de doença cardiovascular em mulheres jovens (25).

As propriedades pró-trombóticas da PCR provavelmente promovem o processo aterosclerótico, sendo que esta proteína de fase aguda pode também activar o complemento (15), pelo que a PCR poderá ser o marcador “ideal” para a triagem de mulheres jovens com SOPQ aparentemente saudáveis (2).

Cada vez mais é sugerido que as terapêuticas que têm em vista a diminuição da PCR (dieta, cessação tabágica, exercício, controlo da tensão arterial, ácido acetilsalicílico em baixas doses e metformina) deverão ser mais agressivas para as mulheres com SOPQ com níveis aumentados de PCR (26,27,28).

Neste estudo, verifica-se que a PCR das mulheres com SOPQ está ligeiramente aumentada em relação aos controlos, no entanto, essa diferença não é estatisticamente significativa, o que está de acordo com os resultados obtidos por *Mohlig et al* (15) que verificaram que os níveis de PCR não estão aumentados nas mulheres com SOPQ quando comparadas com os controlos. No entanto, estes resultados estão em desacordo com outros estudos que demonstram que os níveis de PCR são mais elevados em mulheres com SOPQ do que em mulheres saudáveis (2,23,25).

Com este estudo observou-se também que ao longo do tempo de estimulação ovárica os níveis de PCR aumentam, sendo que este aumento é maior no grupo de mulheres com SOPQ, no entanto, este facto não tem também significado estatístico.

Alterações na coagulação e nas vias fibrinolíticas poderão contribuir para o desenvolvimento de DVC em mulheres com SOPQ (29) e a supressão da fibrinólise causada por alterações das proteínas do sistema fibrinolítico está associada ao desenvolvimento de enfarte agudo do miocárdio, sendo que o fibrinogénio poderá promover a doença cardiovascular por vários mecanismos, incluindo o aumento da viscosidade sanguínea, a formação de trombos e a agregação plaquetar (30).

Os valores de fibrinogénio em mulheres com SOPQ são alvo de discussão e de discórdia entre vários autores (30). *Cascella et al*, afirmaram que o fibrinogénio é um parâmetro significativamente aumentado nas mulheres com SOPQ; contrariamente, *Nasiek et al* que concluiu que não existe diferença estatisticamente significativa na concentração de fibrinogénio entre as mulheres com SOPQ e os casos controlo; os mesmos autores revelaram a existência de correlação positiva entre a concentração plasmática de fibrinogénio e os níveis de colesterol total nas mulheres com SOPQ (23).

Neste estudo verificou-se que os valores de fibrinogénio nas mulheres com SOPQ são significativamente maiores do que os das mulheres sem a doença ao longo da estimulação ovárica, sendo que em ambos os grupos se verifica um aumento dos valores deste parâmetro quando se atinge o dia da punção folicular, aumento este significativamente maior nas mulheres com SOPQ ($4,16 \pm 0,77$ g/L vs $3,58 \pm 0,56$ g/L).

Orio et al (31) propuseram um novo marcador de inflamação de baixo grau em mulheres com SOPQ: a contagem leucocitária, uma vez que quando esta é elevada, constitui um factor de risco para doença vascular aterosclerótica (32,33). A associação entre a contagem leucocitária e outros factores de risco cardiovascular poderá representar uma

manifestação de doença sub-clínica. A contagem leucocitária verificada por estes autores foi significativamente mais elevada nas mulheres com SOPQ do que nos casos controlo, com predomínio de linfócitos e monócitos, embora nenhum caso de leucocitose tenha sido encontrado em qualquer um dos grupos. Segundo os mesmos autores, provavelmente a insulino-resistência observada nas mulheres com SOPQ será o principal factor responsável pelo aumento da contagem leucocitária verificada neste grupo.

Boulman et al (2) não encontraram diferenças significativas na contagem leucocitária de mulheres com SOPQ em relação ao grupo controlo.

Neste estudo verificou-se que inicialmente as mulheres com SOPQ apresentam uma contagem leucocitária ligeiramente maior do que as mulheres controlo ($7,11 \pm 1,86 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ vs $6,81 \pm 1,66 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente), diferença esta não significativa; no entanto, no decurso da estimulação ovárica esta tendência inverte-se, sendo que no dia da punção folicular as mulheres controlo têm uma contagem leucocitária mais elevada do que os casos de SOPQ ($8,82 \pm 2,28 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ vs $8,66 \pm 2,11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente), resultado este também sem significado estatístico.

Verifica-se que para ambos os grupos há um aumento significativamente estatístico da contagem leucocitária ao longo do protocolo de estimulação, ocorrendo mesmo casos de leucocitose (não foi estudada a fórmula leucocitária).

Relativamente aos D-dímeros, os resultados estão de acordo com *Yildiz* (28), que provou que o valor de D-dímeros é semelhante entre mulheres com SOPQ e mulheres sem a doença. Ao longo do protocolo de estimulação ovárica não se verificaram oscilações significativas em relação ao valor de D-dímeros em nenhum dos grupos estudados.

Alterações da coagulação ocorrem na aterosclerose e contribuem para a sua evolução, sendo que actualmente vários grupos de estudo tentam analisar a fisiopatologia das alterações da coagulação nas mulheres com SOPQ.

Dereli et al (34) verificaram que a hiperagregação plaquetar se verificou apenas nas mulheres com SOPQ quando comparadas com um grupo controle e um grupo de mulheres com hiperplasia adrenal congénita não clássica.

Neste estudo verificou-se que inicialmente as mulheres com SOPQ apresentavam valores mais elevados de plaquetas do que as mulheres controle ($273 \pm 67 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ vs $251 \pm 62 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, respectivamente), não sendo esta diferença estatisticamente significativa; ao longo da evolução da estimulação ovárica verifica-se que os valores de plaquetas diminuem em ambos os grupos, não tendo também essa diminuição significado estatístico.

As diferenças encontradas nos vários marcadores inflamatórios estudados não são específicas, no entanto, será interessante realizar estudos semelhantes com amostras maiores que permitam uniformizar melhor os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marcondes JAM, Hayashida SAY, Barcellos CRG, Rocha MP, Maciel GAR, Baracat EC (2007) Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Prevalence, Characteristics and Predictors. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/6.
2. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z (2004) Increased C-Reactive Protein levels in the Polycystic Ovary Syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 89(5):2160-2165.
3. Srikanthan P, Korenman S, Davis S (2006) Polycystic Ovarian Syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? *Endocrinol Metab Clin N Am* 35: 611-631.
4. Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE, *et al* (2006) Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Human Reproduction* 21(4): 930-935.
5. Cussons AJ, Stuckey BGA, Watts GF (2006) Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 185: 227-239.
6. Lowenstein L, Damti A, Pillar G, Shott S, Blumenfeld Z (2007) Evaluation of endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology* 134: 208-212.
7. Dasgupta S, Mohan B (2008) Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med* 54: 115-25.
8. Somani N, Harrison S, Bergfeld WF (2008) The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatologic Therapy* 21: 376-391.
9. Lujan ME, Chizen DR, Peppin AK, *et al* (2008) Improving inter-observer variability in the evaluation of ultrasonographic features of polycystic ovaries. *Reproductive Biology and Endocrinology* 6:30.

10. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D (2003) Ultrassound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update* 9(6): 505-514.
11. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19(1): 41-47.
12. Guzick, DS (2008) Do cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome result in more cardiovascular events? *J Clin Endocrinol Metab* 93(4): 1170-1171.
13. Cascella T, Palomba, S, Tauchmanová L, *et al* (2006) Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11): 4395-4400.
14. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR (2008) Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vascular Health and Risk Management* 4(2): 453-462.
15. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, *et al* (2004) The polycystic ovary syndrome *per se* is not associated with increased chronic inflammation. *European Journal of Endocrinology* 150: 525-532.
16. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP (2009) Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 58: 954-962.
17. Rizzo M, *et al* (2009) Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril* 91(4): 1563-1567.
18. Kaya C, Erkan AF, Cengiz D, Dunder I, *et al* (2009) Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and

nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 92(4): 1372- 1377.

19. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, Geyter CD, Keller U, Muller B (2005) Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6014-6021.

20. Hoffman LK, Ehrmann DA (2008) Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology & Metabolism* 4(4): 215- 222.

21. Kousta E, Tolis G, Franks S (2005) Polycystic ovary syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones* 4(3): 133-147.

22. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 11(No.2).

23. Nasiek M, Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, *et al* (2007) Acute phase proteins: C-reactive protein and fibrinogen in young women with polycystic ovary syndrome. *Pathophysiology* 14:23-28.

24. Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448-454.

25. Ridker PM, Buring JE, Shih J, *et al* (1998) Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98:731-733.

26. Hart R (2007) Polycystic ovarian syndrome – prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19: 529- 535.

27. Magnotti M, Futterweit W (2007) Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Med Clin N Am* 91: 1151- 1168.

28. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L (2003) Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52(7): 908-915.
29. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M (2002) Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 87(8):3871-3875.
30. Bickerton AST, Clark N, Meeking D, Shaw KM, *et al* (2005) Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 58: 151- 154.
31. Orio F, Palomba S, Cascella T, *et al* (2005) The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(1):2-5.
32. Hasegawa T, Negishi T, Deguchi M (2002) WBC count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J Atheroscler Thromb* 9: 219-223.
33. Orio F, Palomba S, Colao A (2006) Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 86(suppl 1): S20-1.
34. Dereli D, Ozgen G, Buyukkececi F, Guney E, Yilmaz C (2003) Platelet dysfunction in lean women with polycystic ovary syndrome and association with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2263-2268.